

EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÉMICO REMOTO NA  
LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTE EM DOENTES  
SUBMETIDOS A ANGIOGRAFIA CORONÁRIA

Artigo de Investigação Médica

Sarah Mota de Oliveira

Mestrado Integrado em Medicina | 2016/2017

## **Autores e afiliações**

### **Sarah Mota de Oliveira**

Estudante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

### **Professor Doutor Henrique José Cyrne de Castro Machado Carvalho** (Orientador)

Diretor de Curso do Mestrado Integrado em Medicina ICBAS – UP

Regente da Unidade Curricular de Medicina I ICBAS – UP

Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia do Centro Hospitalar do Porto

### **Dr. Bruno Miguel Fernandes Brochado** (Coorientador)

Assistente Hospitalar de Cardiologia do Centro Hospitalar do Porto

Conteúdo

Abreviaturas ..... 1

Abstract ..... 2

Introdução ..... 3

Métodos ..... 5

    Tipo de estudo..... 5

    Seleção da amostra ..... 5

    Procedimentos e randomização..... 5

    Endpoint do estudo ..... 6

    Análise Estatística..... 7

Resultados ..... 8

Discussão ..... 12

Conclusão ..... 14

Agradecimentos ..... 15

Anexos ..... 16

Bibliografia ..... 18

## Abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

ARAs – Antagonistas do recetor de angiotensina II

CCS - *Canadian Cardiovascular Society*

CHP – Centro Hospitalar do Porto

DP – Desvio padrão

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

ICP – Intervenção coronária percutânea

IECAs – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

LRA – Lesão renal aguda

MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*

NGAL - Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos

NYHA – *New York Heart Association*

SCA – Síndrome coronário aguda

TA – Tensão arterial

TFG – Taxa de filtração glomerular

## **Abstract**

### **Introduction**

Contrast-induced acute kidney injury is an iatrogenic complication of the use of iodinated contrast agents and is associated with increased morbidity and mortality. The purpose of this study was to evaluate the effect of remote ischemic pre-conditioning in preventing acute kidney injury in patients with previous chronic kidney disease undergoing coronary angiography.

### **Methods**

Between August 2016 and January 2017 we analyzed all the creatinine serum levels and glomerular filtration rate of all the patients undergoing coronary angiography in this interval. Eligible patients were randomized to receive remote ischemic preconditioning or a placebo procedure. The study endpoint was defined as an increased in serum creatinine 1.5-1.9 times baseline and/or increased serum creatinine over 0.3 mg/dL and/or urinary output < 0.5ml/kg/h during a 6 hour block after 24-72h from coronary angiography.

### **Results**

A total of 61 patients were eligible but only 20 patients were included in the study. Contrast acute kidney injury occurred in 30% in the remote ischemic preconditioning group and 20% in the control group ( $p=0.60$ ). No major adverse events were related to remote ischemic preconditioning.

### **Conclusion**

This study has no statistical significance to verify the effects of remote ischemic preconditioning on the incidence of acute kidney injury. A larger sample is required to confirm the impact of this procedure.

### **Key words**

Remote ischemic pre-conditioning; contrast-induced nephropathy; coronary angiography; prevention

## Introdução

A lesão renal aguda é a designação utilizada para caracterizar um grupo heterogêneo de condições que partilham características diagnósticas como a elevação plasmática da creatinina ou aparecimento de oligúria. A LRA cursa com declínio abrupto da função renal e consequente retenção de resíduos nitrogenados e outros produtos geralmente excretados pelo rim.<sup>1,2</sup>

A LRA induzida por contraste é uma complicação frequente decorrente do uso de contraste iodado<sup>3</sup>. O rim é um órgão altamente perfundido recebendo até 20% do débito cardíaco sendo por isso muito suscetível aos nefrotóxicos dada a elevada concentração de substâncias ao longo de todo o nefrônio. A nefropatia de contraste pode ocorrer por três mecanismos diferentes: hipoxia da medula externa devido às alterações na microcirculação e oclusão dos pequenos vasos; dano citotóxico tubular direto ou radicais livres de oxigênio principalmente quando a concentração do agente está muito aumentada no túbulo; ou obstrução tubular transitória por precipitação do contraste.<sup>1,4</sup>

Atualmente, a nefropatia de contraste é a terceira principal causa de insuficiência renal adquirida em meio hospitalar e está associada a elevados custos, aumento do risco de morbidade e mortalidade.<sup>5,6</sup> Para além disso, muitos doentes a quem é administrado contraste têm já uma função renal deteriorada sendo este o maior fator de risco para nefropatia de contraste.<sup>3</sup> Desta forma, a LRA é um achado frequente decorrente do uso de contrastes na prática clínica sendo por isso importante encontrar estratégias que reduzam a sua incidência.

Na verdade, têm já sido procuradas estratégias que possam ser utilizadas como medidas profiláticas. Alguns estudos demonstraram o efeito benéfico do pré-condicionamento isquémico remoto onde foi verificada uma diminuição do número de doentes que, com lesão renal prévia, evoluíram para lesão renal aguda após administração de contraste iodado.<sup>7</sup> O pré-condicionamento isquémico remoto é um processo onde um tecido ou um órgão remoto é colocado em isquemia transitória de forma a proteger uma futura isquemia num órgão distante.<sup>8</sup> Os mecanismos subjacentes a este efeito benéfico não são ainda completamente compreendidos mas estudos recentes sugerem que os mecanismos incluem uma supra regulação de proteínas anti-apoptóticas, supressão do stress oxidativo e uma regulação diminuída da proteína apoptótica caspase-3, fator de transformação do crescimento  $\beta$  e osteopontina.<sup>9</sup> Associado ao pré-condicionamento isquémico remoto outras estratégias têm sido propostas para prevenção da nefropatia de contraste particularmente em doentes com

taxa de filtração glomerular inferior a 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>10</sup> É recomendada a hidratação com solução salina isotônica 12 horas previamente e 24 horas posteriormente à angiografia coronária.<sup>6 11</sup> Não obstante, estatina em alta dose administrada previamente ao cateterismo tem demonstrado efeito positivo na diminuição da incidência de LRA.<sup>12</sup> Os efeitos protetores associados à utilização do antioxidante ácido ascórbico via oral ou intravenosa estão também em investigação.<sup>13</sup>

Assim, dados os efeitos deletérios que a nefropatia de contraste acarreta para os doentes, o presente estudo teve como propósito avaliar os efeitos profiláticos do pré-condicionamento isquêmico remoto na lesão renal aguda induzida por contraste em doentes que, com compromisso prévio da função renal, evoluíram para lesão renal aguda após a realização da angiografia coronária.

## Métodos

### Tipo de estudo

Foi realizado um estudo aleatorizado, simples, cego. Os dados demográficos e clínicos foram obtidos do registo clínico informático e físico do Centro Hospitalar do Porto e através de questionário aos participantes. Todos os participantes no estudo assinaram um consentimento informado (Anexo 1) e foi entregue um folheto informativo (Anexo 2). O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Departamento de Ensino, Formação e Investigação do Centro Hospitalar do Porto (Referência: 2016.096 (082-DEFI/079-CES)).

### Seleção da amostra

Foram analisados todos os pacientes propostos para realizar angiografia coronária no laboratório de hemodinâmica do CHP entre agosto de 2016 e janeiro de 2017. Em todos os doentes foi avaliada a função renal através do valor de creatinina sérica e calculada a taxa de filtração glomerular a partir da fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*. Todos os participantes no estudo tinham como critérios de inclusão serem indivíduos com mais de 18 anos, admitidos no Laboratório de Hemodinâmica do CHP com indicação para angiografia coronária eletiva por suspeita de doença coronária estável. Foram incluídos indivíduos com compromisso prévio da função renal que apresentassem valores de creatinina sérica  $\geq 1.3$  mg/dL ( $\geq 115$  mmol/L) nos homens e  $\geq 1.0$  mg/dL ( $\geq 88.4$  mmol/L) nas mulheres - equivalente a taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> na escala MDRD<sup>14</sup>. Foram excluídos todos os doentes que não apresentassem compromisso prévio da função renal, que realizassem intervenção coronária percutânea em contexto de síndrome coronário agudo, doentes transplantados ou que se encontrassem a realizar diálise, doentes em choque cardiogénico e doentes incapazes de facultar o consentimento informado ou sem interesse em participar no estudo.

### Procedimentos e randomização

Após a seleção dos participantes, foram aleatoriamente retirados envelopes de uma caixa selada com indicação para tratamento padrão exclusivamente ou tratamento padrão com pré-condicionamento isquémico remoto.



A todos os participantes foram explicados os objetivos do estudo e foi realizado um inquérito onde foram recolhidos dados clínicos, antropométricos e angiográficos.

Num dos grupos foi realizado pré-condicionamento isquémico remoto enquanto o outro grupo foi utilizado como controlo. Previamente à realização do procedimento foi avaliada manualmente com esfigmomanómetro e estetoscópio num dos membros superiores a tensão arterial basal em repouso a todos os pacientes. Em ambos os grupos foi utilizado um esfigmomanómetro manual como *cuff*.

No grupo pré-condicionamento isquémico remoto foram realizados três ciclos: 5 minutos insuflação superior a 50 mmHg da pressão sistólica basal do indivíduo seguidos de 5 minutos de desinsuflação.

No grupo controlo foram realizados três ciclos: 5 minutos de insuflação pelo menos 10 mmHg abaixo da pressão sistólica basal do indivíduo seguido de cinco minutos de desinsuflação.

Em todos os indivíduos o pré-condicionamento foi realizado num dos membros superiores e foi concomitantemente colocado um oxímetro no membro em que estava a ser realizado o pré-condicionamento isquémico antes e durante o pré-condicionamento de forma a confirmar a dessaturação periférica.

A todos os participantes foi realizado o tratamento padrão realizado no CHP: cloreto de sódio a 0.9% 12 horas antes e após a angiografia coronária em perfusão ao ritmo de 1ml/kg/h; se doente com sinais de congestão pulmonar e sistémica: bicarbonato de sódio 8.4% 3ml/kg/h na hora antes mais 1ml/kg/h nas 6 horas seguintes à angiografia coronária; N-Acetilcisteína 1200 mg 12/12 horas, 12 horas antes + 24 horas após angiografia coronária.

### **Endpoint do estudo**

Entre as 24 e 72 horas após a realização da angiografia coronária foram realizadas análises sanguíneas de forma avaliar a função renal do participante.

Foi considerado o desenvolvimento de lesão renal aguda se o indivíduo apresentou aumento da creatinina sérica 1.5-1.9 vezes o valor basal e/ou aumento da creatinina sérica superior 0.3 mg/dl (26.5 µmol/l) e/ou oligúria <0.5 ml/kg/h em 6 horas. Os valores utilizados nos métodos estão de acordo com as *Guidelines da Kidney Disease Improving Global Outcomes* <sup>15</sup>.

## Análise Estatística

Para análise estatística foi utilizado o programa IBM® SPSS® *Statistics* 24.

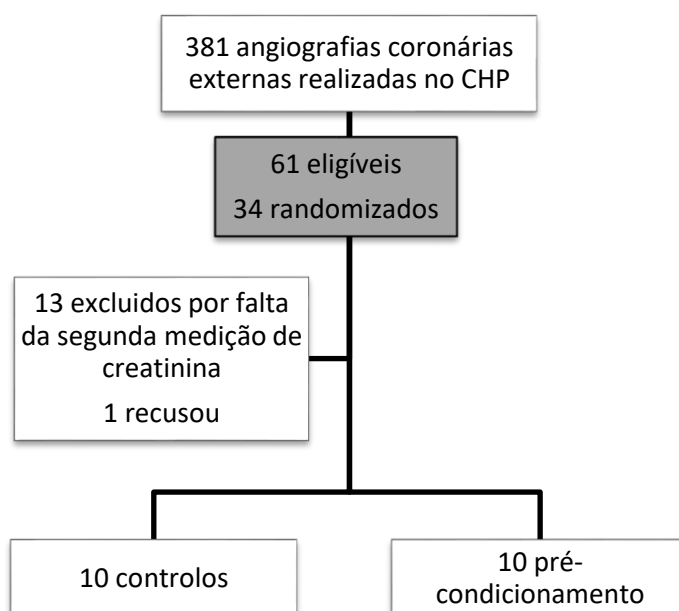
Na comparação dos dois grupos foi realizada uma análise não paramétrica. As variáveis categóricas foram caracterizadas por frequências e percentagens e comparadas entre o grupo pré-condicionamento e controlo tendo por base o teste de Qui-quadrado ou teste de Fisher, quando adequado. As variáveis quantitativas foram apresentadas segundo medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão) tendo sido usado o teste de *Mann-Whitney* para duas amostras independentes.

Foram considerados estatisticamente significativos resultados com  $p < 0,05$ .

## Resultados

De 1 de agosto de 2016 a 31 de janeiro de 2017 foram realizadas 381 angiografias coronárias eletivas no CHP. Destes, 61 indivíduos cumpriam todos os critérios para participar no estudo. Dos 61 elegíveis, foram randomizados 34 e por motivos alheios ao investigador, 27 dos pacientes foram perdidos. Dos 34 pacientes randomizados, 13 foram excluídos por falta da segunda medição de creatinina ao fim das 24-72 horas e 1 recusou participar. Desta forma, foram analisados 20 doentes, 10 correspondentes aos controlos e 10 pré-condicionamento (Figura 1).

O pré-condicionamento isquémico foi realizado na maioria dos doentes até uma hora da realização do cateterismo, não tendo sido possível em todos os doentes cumprir criteriosamente o limite temporal por questões relacionadas com a logística do serviço nem tendo sido possível monitorizar o tempo decorrido desde a sua realização até ao início da angiografia. Não obstante, o membro superior utilizado para a realização do pré-condicionamento não foi sempre o mesmo uma vez que este foi realizado no membro superior oposto ao do cateter venoso periférico. Para a realização do pré-condicionamento foi utilizado o esfigmomanómetro aneroide ERKA® Kobold.



**Figura 1 - Representação esquemática da seleção dos pacientes**

A Tabela I apresenta dados demográficos, clínicos e angiográficos dos doentes. Os dados demográficos dos dois grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. O risco de desenvolvimento de nefropatia de contraste pelo *score* de estratificação de risco de *Mehran* foi semelhante entre os dois grupos. O valor médio de creatinina sérica basal entre os dois grupos foi significativamente diferente ( $p < 0,05$ ) com valores de creatinina no grupo controlo de  $1,47 \pm 0,34$  mg/dL e grupo pré-condicionamento  $2,31 \pm 1,05$  mg/dL. Como resultado, os valores médios de taxa de filtração glomerular basal apresentavam também diferenças consideráveis com TFG nos controlos de  $50,4 \pm 9,2$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> e nos pré-condicionamento  $34,3 \pm 16,3$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. O valor de creatinina após 24-72 horas nos controlos foi de  $1,55 \pm 0,79$  mg/dL e nos pré-condicionamentos  $2,37 \pm 1,12$  mg/dL tendo-se verificado uma subida de 0,08 mg/dL no valor de creatinina no grupo controlo e 0,06 mg/dL do grupo pré-condicionamento. Por sua vez, o valor de taxa de filtração glomerular após 24-72 horas também não teve significado estatístico tendo a taxa de filtração glomerular nos controlos um valor de  $53,7 \pm 19,0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> e nos pré-condicionamentos  $36,3 \pm 23,6$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Verificou-se uma melhoria de 3,3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> no valor da taxa de filtração glomerular no grupo controlo e de 2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> no grupo pré-condicionamento. No grupo controlo o volume de contraste utilizado foi superior ao do grupo pré-condicionamento ( $158 \pm 75$  ml vs  $96 \pm 61$  ml) o que reflete também o maior número de intervenções coronárias percutâneas no primeiro grupo 50% em comparação ao segundo grupo, 20%, uma vez que a realização de ICP requer geralmente a utilização de um maior volume de contraste.

A medicação habitual não foi significativamente diferente com exceção dos antidiabéticos orais (não incluindo metformina) foram mais frequentes no grupo pré-condicionamento (Tabela II).

Verificou-se o desenvolvimento de lesão renal aguda em três doentes submetidos a pré-condicionamento (30%) e 2 controlos (20%) quando considerado aumento dos valores de creatinina sérica 1.5-1.9 vezes o valor basal e/ou aumento da creatinina sérica superior 0.3 mg/dl ( $26.5 \mu\text{mol/l}$ ) após 24-72 horas da realização do cateterismo (Tabela I).

Em nenhum dos doentes a quem foi realizado o pré-condicionamento isquémico remoto foram verificados efeitos adversos imediatos decorrentes do procedimento como isquemia de membro acompanhada de dor, fraqueza e perda de sensibilidade.

	Controlo (n=10)		Pré-condicionamento (n=10)		Valor p
<b>Idade (DP)</b>	70,9	(±8,5)	70,4	(±10,7)	0,74
<b>Gênero</b>					
Masculino	8	80%	7	70%	0,61
Feminino	2	20%	3	30%	
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup> (DP)</b>	27,7	(±4,1)	27,2	(±4,4)	0,97
<b>Fumador</b>					
Sim	1	10%	1	10%	0,90
Ex-fumador	4	40%	5	50%	
Não	5	50%	4	40%	
<b>Hipertensão</b>	10	100%	10	100%	1,0
<b>Dislipidemia</b>	9	90%	9	90%	1,0
<b>Diabetes mellitus</b>					
Insulinoterapia	1	10%	4	40%	0,14
Antidiabéticos orais	3	30%	4	40%	
<b>Doença arterial periférica</b>	2	20%	5	50%	0,16
<b>FEVE<sup>16</sup></b>					
>49%	5	50%	8	80%	0,36
40-49%	2	20%	1	10%	
<40%	3	30%	1	10%	
<b>NYHA</b>					
I	2	20%	2	20%	1,0
II/III/IV	8	80%	8	80%	
<b>CCS</b>					
Sem angina	4	40%	5	50%	0,28
I	0	0%	0	0%	
II	2	20%	4	40%	
III	4	40%	1	10%	
IV	0	0%	0	0%	
<b>TA basal (DP)</b>					
Sistólica (mmHg)	150	(±29)	154	(±32)	0,91
Diastólica (mmHg)	73	(±17)	73	(±12)	0,85
<b>TFG, MDRD (DP)</b>					
Basal	50,4	(±9,2)	34,3	(±16,3)	<b>0,02</b>
24-78 horas após	53,7	(±19,0)	36,3	(±23,6)	0,08
<b>Creatinina (DP)</b>					
Basal	1,47	(±0,34)	2,31	(±1,05)	<b>0,04</b>
24-78 horas após	1,55	(±0,79)	2,37	(±1,12)	0,09
<b>Risco de Mehran global</b>					
≤5	2	20%	0	0%	0,12
6-10	1	10%	4	40%	
11-15	5	50%	2	20%	
≥16	2	20%	4	40%	
<b>Volume contraste (DP)</b>	158	(±75)	96	(±61)	0,05
<b>Diagnóstico/ICP</b>					
Diagnóstico	5	50%	8	80%	0,16
ICP	5	50%	2	20%	
<b>Desenvolveu LRA</b>	2	20%	3	30%	0,60

**Tabela I - Dados demográficos, clínicos e angiográficos dos pacientes**

CCS - *Canadian Cardiovascular Society*; DP - Desvio Padrão; FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; ICP - Intervenção Coronária Percutânea; IMC - Índice de Massa Corporal; LRA - Lesão Renal Aguda; MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*; NYHA - *New York Heart Association*; TA - Tensão Arterial; TFG - Taxa de Filtração Glomerular

	Controlo (n=10)		Pré-condicionamento (n=10)		Valor p
<b>β-bloqueador</b>	7	70%	6	60%	0,64
<b>Estatinas</b>	10	100%	9	90%	0,31
<b>AINEs</b>	7	70%	7	70%	1,0
<b>IECAs</b>	7	70%	6	60%	0,64
<b>ARAs</b>	3	30%	3	30%	1,0
<b>Metformina</b>	2	20%	4	40%	0,34
<b>Outros antidiabéticos orais</b>	1	10%	6	60%	<b>0,02</b>
<b>Diuréticos de ansa</b>	4	40%	6	60%	0,37
<b>Tiazídicos</b>	3	30%	1	10%	0,26
<b>Antagonistas aldosterona</b>	1	10%	0	0%	0,31

**Tabela II - Medicação habitual**

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides; ARAs – Antagonistas do Recetor de Angiotensina II; IECAs – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

## Discussão

O objetivo principal deste estudo foi avaliar os efeitos benéficos do pré-condicionamento isquêmico remoto na diminuição da incidência de LRA induzida por contraste nos doentes submetidos a angiografia coronária eletiva. As vantagens inerentes à realização do pré-condicionamento isquêmico foram já demonstradas em vários estudos semelhantes tendo inclusive *Pei et al.*<sup>7</sup> realizado uma metanálise onde verificaram seus efeitos protetores cardíacos e renais ao diminuir a incidência de enfarte agudo do miocárdio e lesão renal aguda. Em 2012, *Er et al.*<sup>17</sup> realizaram um ensaio randomizado em pacientes com disfunção renal onde obtiveram resultados satisfatórios com uma incidência inferior de nefropatia de contraste no grupo pré-condicionamento (12%) comparativamente ao grupo controlo (40%). Por sua vez, em 2014 *Yamanaka et al.*<sup>18</sup> corroboram a hipótese com um ensaio clínico onde apenas 10% dos pacientes submetidos a pré-condicionamento desenvolveram lesão renal aguda comparativamente aos 36% do grupo controlo.

No entanto, com a realização deste ensaio aleatorizado, simples, cego, não foi possível obter ilações relativamente aos efeitos benéficos do pré-condicionamento isquêmico dada a baixa dimensão amostral, não se podendo por isso concluir se a realização de três ciclos de isquemia no membro superior previamente à realização da angiografia terá ou não efeitos de proteção renal. Na verdade, na amostra existente verificou-se uma maior tendência para o desenvolvimento de lesão renal aguda nos doentes em que foi realizado o pré-condicionamento (3 grupo no pré-condicionamento e 2 no grupo controlo) não tendo este valor significado estatístico pela baixa dimensão amostral. Não obstante, verificou-se uma diferença significativa entre o grupo pré-condicionamento e controlo nos valores de creatinina e taxa de filtração glomerular basal, sendo que o grupo pré-condicionamento apresentava uma taxa de filtração glomerular significativamente mais baixa e valores de creatinina mais altos em comparação aos controlos o que poderia justificar o maior desenvolvimento de lesão renal aguda por parte do grupo em que foi realizado o pré-condicionamento. Esta heterogeneidade entre os dois grupos poderia ser diminuída caso fosse aumentada a dimensão amostral, o que não foi possível nesta situação.

Em 2004, *Mehran et al.*<sup>19</sup> desenvolveram um sistema de classificação de risco de desenvolvimento de nefropatia de contraste para doentes submetidos a intervenção coronária percutânea onde incluíram oito variáveis entre elas o volume de contraste utilizado e dados clínicos e demográficos como idade, presença ou não de diabetes e valores de creatinina do

doente. Este sistema de classificação foi dividido em quatro grupos de risco: baixo risco (pontuação inferior ou igual a cinco), risco moderado (pontuação entre seis e dez), risco elevado (pontuação entre onze e quinze), risco muito alto (pontuação igual ou superior a dezasseis). Na população do estudo, o risco de *Mehran* não foi estatisticamente significativo entre os dois grupos tendo *a priori* ambos os grupos o mesmo risco de desenvolver lesão renal aguda, apesar das diferenças consideráveis da função renal basal. Apesar de o risco de *Mehran* ter sido apenas utilizado neste estudo para calcular o risco de nefropatia de contraste, importa referir a sua utilidade no cálculo do risco de necessidade de diálise e da taxa de mortalidade a um ano. Em 2013, *Deftereos et al.*<sup>20</sup> compararam a taxa de morte e hospitalização a 30 dias em pacientes que realizaram pré-condicionamento isquémico remoto com um grupo controlo e verificaram uma incidência de eventos de morte e re-hospitalização superior no grupo controlo (22,3%) comparativamente ao grupo pré-condicionamento (12,4%). Apesar do estudo realizado no CHP não ter demonstrado resultados estatisticamente significativos e não ter sido tida em consideração uma avaliação posterior do risco de diálise e morte, dado a diferença significativa demonstrada no estudo de *Deftereos et al.* seria importante a implementação na prática clínica do cálculo do risco de *Mehran* em todos os doentes elegíveis para angiografia coronária e uma continuidade deste estudo com uma avaliação posterior de forma a avaliar possíveis efeitos benéficos do pré-condicionamento isquémico remoto na taxa de mortalidade e necessidade de diálise, para além dos seus efeitos imediatos já comprovados por outros estudos na diminuição da incidência de lesão renal aguda.

Importa ainda referir que o marcador geralmente utilizado para monitorizar a função renal, a creatinina sérica, não é marcador totalmente fiável da função renal dado que esta pode sobrestimar a taxa de filtração glomerular pela sua secreção tubular proximal principalmente na doença renal avançada.<sup>1</sup> No entanto, dado ser o marcador geralmente utilizado na maioria dos hospitais e cuidados de saúde primários e por impossibilidade de avaliar a cistatina sérica C a todos os pacientes propostos para angiografia coronária, foi utilizado este marcador como forma de avaliação da função renal. Atualmente, existem novos biomarcadores com efeitos promissores no que se refere à sensibilidade e especificidade da lesão renal: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos e a cistatina sérica C.<sup>20</sup> Apesar da elevação dos valores do NGAL serem verificados em estados inflamatórios, a elevação é menos marcada que a verificada nos casos de lesão renal aguda sendo que o aumento dos valores séricos e urinários são sensíveis e específicos de lesão renal. Não obstante, a sua elevação precede a elevação da creatinina sérica e a diminuição da taxa de filtração glomerular sendo por isso um marcador mais precoce de falência renal que a creatinina. Similarmente ao NGAL, a cistatina sérica C parece ser um



marcador mais sensível e específico de lesão renal aguda tóxica e isquêmica. Para além disso, esta não é afetada por secreção tubular renal e a toma concomitante de fármacos.<sup>21 22</sup> Desta forma, a utilização da creatinina como marcador da disfunção renal pode não refletir de forma confiável a deterioração da função renal ocorrida nestes pacientes.

### **Limitações**

A principal limitação deste estudo deve-se sobretudo à baixa dimensão amostral subsequente do escasso tempo de recolha da amostra associada a perda de vários participantes durante a realização do mesmo. De forma a poderem ser tiradas conclusões válidas, seria necessária uma maior disponibilidade presencial para que o pré-condicionamento isquémico fosse realizado a todos os pacientes elegíveis e interessados em participar no estudo para além de permitir um maior controlo do tempo decorrido entre a realização do pré-condicionamento e da angiografia. Para além disso, atendendo à crescente ambulatorização na prática clínica associada à elevada segurança do procedimento, muitos dos indivíduos que realizaram angiografia diagnóstica tiveram alta previamente à realização de exames analíticos da função renal não tendo sido possível solicitar a sua realização no período de 24-72 horas após o exame.

Por último, para consideração do desenvolvimento de LRA por nefropatia de contraste não foi tida em conta a avaliação do débito urinário dos participantes por impossibilidade de a monitorizar em todos, tendo sido avaliadas apenas elevações nos valores de creatinina que, como referido anteriormente, podem não ser marcadores fiáveis da função renal.

### **Conclusão**

O presente estudo não permite tirar ilações estatisticamente significativas relativamente ao efeito do pré-condicionamento isquémico remoto na incidência de lesão renal aguda. É por isso importante uma maior disponibilidade em termos logísticos e presenciais de forma inserir no estudo todos os doentes elegíveis o que permitiria obter uma maior dimensão amostral e assim tirar conclusões estatisticamente significativas. Não obstante, importa referir que a realização do estudo permitiu adquirir competências e conhecimentos essenciais para a realização de estudos futuros.

## Agradecimentos

Ao Professor Doutor Henrique Carvalho por toda a simpatia e disponibilidade durante a realização deste projeto e por me dar a oportunidade de realizar um trabalho desta dimensão o que me permitiu adquirir competências e conhecimentos essenciais para a realização de outros trabalhos de índole científico que queira vir a desenvolver.

Ao Dr. Bruno Brochado por toda a ajuda e colaboração demonstrada na realização deste trabalho que se revelou essencial para a sua concretização.

A todo o serviço de Cardiologia, em particular ao Laboratório de Hemodinâmica e Secretaria do Serviço por todo o apoio e disponibilidade demonstrados durante a recolha da amostra.

Ao Professor Doutor Rui Magalhães por toda a contribuição na análise estatística.

À minha família por ter sido um pilar fundamental durante todo este percurso.

## Anexos

- Anexo 1 – Termo de consentimento informado



### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Efeitos do pré-condicionamento isquémico remoto na Lesão Renal Aguda induzida por contraste em doentes submetidos a angiografia coronária

Eu, abaixo-assinado \_\_\_\_\_

Fui informado de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina a avaliar os efeitos do pré-condicionamento isquémico remoto na Lesão Renal Aguda induzida por contraste em doentes submetidos a angiografia coronária.

Sei que neste estudo está prevista a realização de 3 ciclos de isquemia transitória no membro superior cada um com 5 minutos de insuflação e 5 minutos de desinsuflação, onde serão realizadas antes e após análises sanguíneas de forma a determinar os níveis de creatinina sérica e consequente taxa de filtração glomerular. Ser-me-á, também, administrado o tratamento baseado na evidência atual para estes casos que inclui Soro (NaCl) Intravenoso ou Bicarbonato de Sódio (em doentes com compromisso cardiovascular) e N-acetilcisteína tendo-me sido explicado em que consistem e quais os seus possíveis efeitos. Informaram-me, também, que não me serão realizados exames/análises sanguíneas adicionais com o propósito do estudo.

Sei que uma parte do sangue vai ser utilizada de imediato para fazer algumas análises. Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato. Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas. Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.

Concordo que sejam efetuados os exames e a colheita de amostras de sangue para realizar as análises que fazem parte deste estudo. Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do Participante no estudo:

Data

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura

\_\_\_\_\_

Nome do Investigador Responsável

Data

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura

\_\_\_\_\_

- **Anexo 2 – Folheto informativo**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

---

### **Efeitos do pré-condicionamento isquémico remoto na Lesão Renal Aguda induzida por contraste em doentes submetidos a angiografia coronária**

A Lesão Renal Aguda induzida por contraste é um evento relativamente frequente em indivíduos que possuem comprometimento da função renal prévia, isto é, valores de creatinina sérica  $\geq 1.3$  mg/dL ( $\geq 115$  mmol/L) nos homens e  $\geq 1.0$  mg/dL ( $\geq 88.4$  mmol/L) nas mulheres.

O contraste é uma substância utilizada frequentemente em várias áreas da medicina, sendo que em doentes submetidos a angiografia coronária é necessária a sua utilização de forma a visualizar os vasos sanguíneos. Desta forma, o objetivo deste estudo será avaliar os efeitos do pré-condicionamento isquémico remoto (colocação transitória de um dos membros superiores em isquemia) na incidência da lesão renal aguda induzida por contraste. Para isto, será necessário os investigadores realizarem um inquérito a todos os participantes onde irão recolher os seguintes dados dos mesmos: sexo, idade, peso e altura, raça, antecedentes pessoais de relevo e toma prévia de fármacos à angiografia coronária. Para além disso, os investigadores terão que ter acesso aos valores de creatinina sérica dos participantes previamente e posteriormente à realização da angiografia.

Todos os participantes no estudo receberão o tratamento padrão utilizado no Centro Hospitalar do Porto durante uma angiografia coronária sendo que o único procedimento extra tratamento padrão será o pré-condicionamento isquémico remoto. Este procedimento é realizado até 1 hora antes da angiografia coronária e consistirá em 3 ciclos de 5 minutos de isquemia transitória no membro superior. A isquemia transitória do membro superior será obtida através da insuflação de um cuff acima da pressão arterial do indivíduo. Não obstante, não serão realizadas nenhum tipo de análises extra às que os indivíduos terão normalmente que realizar, nem o procedimento implicará prolongamento do internamento.

Os participantes estão livres de desistir da participação do estudo sem prejuízo para os mesmos. Será também garantido o anonimato e a confidencialidade de todos os participantes intervenientes no estudo.

## Bibliografia

1. Longo D. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed 2015.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes - Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury *Official Journal of the International Society of Nephrology* 2012;2
3. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1419-28.
4. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart* 2016;102(8):638-48.
5. Santos RO. Nefropatia de contraste. *Acta médica Portuguesa* 2011;24:809-20.
6. Merten GJ. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy With Sodium Bicarbonate. *JAMA* 2004;291:2328-34.
7. Pei H, Wu Y, Wei Y, et al. Remote ischemic preconditioning reduces perioperative cardiac and renal events in patients undergoing elective coronary intervention: a meta-analysis of 11 randomized trials. *PLoS One* 2014;9(12):e115500.
8. Zarbock A, Van Aken H, Schmidt C. Remote ischemic preconditioning and outcome: shall we all have an intermittent tourniquet? *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28(2):165-71.
9. Hussein AM, Sakr HF, Alenzi FQ. Possible Underlying Mechanisms of the Renoprotective Effect of Remote Limb Ischemic Preconditioning Against Renal Ischemia/Reperfusion Injury: A Role of Osteopontin, Transforming Growth Factor-Beta and Survivin. *Nephron* 2016;133(4)
10. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619.
11. Brar SS SA, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs. sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038-46.
12. Li Y, Liu Y, Fu L, et al. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(4):e34450.

13. Sadat U, Usman A, Gillard JH, et al. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2167-75.
14. al KJAe. Section 4: Contrast-induced AKI. *Kidney Disease | Improving Global Outcomes* 2012;2(1):69-88.
15. Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4263-72.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-200.
17. Er F, Nia AM, Dopp H, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation* 2012;126(3):296-303.
18. Yamanaka T, Kawai Y, Miyoshi T, et al. Remote ischemic preconditioning reduces contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2015;178:136-41.
19. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1393-9.
20. Devereux S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, et al. Renoprotective effect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(19):1949-55.
21. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1301-11.
22. Khan E, Batuman V, Lertora JJ. Emergence of biomarkers in nephropharmacology. *Biomark Med* 2010;4(6):805-14.